



Fundación JL Castaño  
SEQC

**SEQC**<sup>ML</sup>  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 35: 15 - 24

---

### **PACIENTE DE 68 AÑOS CON ANEMIA HEMOLÍTICA, TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO Y ANA'S POSITIVOS.**

*Xavier Tejedor Ganduxé.*

*Laboratori Unificat Metropolitana Nord-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.*

#### **EXPOSICIÓN DEL CASO**

**Historia Clínica:** Paciente varón de 68 años, con alergia a las sulfamidas, exfumador desde hace más de 20 años de 1,5 paquetes/día y hábito enólico ocasional. Con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperuricemia, gonartrosis y coxartrosis.

**Motivo de consulta:** El paciente fue derivado en el año 2010 desde atención primaria a consultas externas de Hematología Clínica para el estudio de una anemia normocítica-normocrómica. En el estudio inicial se objetivó una anemia hemolítica con un test de Coombs Directo (CD) negativo pero con la detección de Anticuerpos Antinucleares (ANA's). Tras valoración por reumatología, se diagnosticó de Lupus Eritematoso (LE) y se inició tratamiento con hidroxiclороquina y prednisona 1mg/kg/día, con pérdida de respuesta progresiva y mala tolerancia clínica. Realizó una segunda línea de tratamiento con ciclofosfamida en bolus y epoethina theta, con lo que obtuvo una estabilización de las cifras de hemoglobina (>10 g/dL), pese a la persistencia de parámetros de hemólisis.

En marzo de 2014, el paciente refirió aparición de dolor lumbar, irradiado a región inguinal izquierda, acompañado de parestesias en extremidades inferiores que dificultaban la de ambulación, por lo que inició seguimiento por neurología. Se realizó una resonancia magnética de raquis y está pendiente de realizar un test de isquemia y una biopsia muscular para descartar miopatía metabólica.

**Exploración física:** Estado general conservado. A la exploración neurológica se objetivó alteración de la sensibilidad en el territorio de L4 izquierdo, con reflejo rotuliano izquierdo abolido. No se palparon adenopatías periféricas ni visceromegalias abdominales.

#### **Exploración complementaria:**

Se realizó una primera analítica sanguínea (Noviembre 2010) que además del hemogra-

---

ma completo incluía bioquímica sérica (glucosa, BUN, AST/ALT, FA, GGT, LDH, proteínas totales, bilirrubina total, bilirrubina directa, haptoglobina,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), de la que destacó una bilirrubina total de 2,29 mg/dL de predominio indirecto, LDH de 374 U/L y haptoglobina de 0,8mg/dL.

Se solicitaron marcadores tumorales CEA, AFP, PSA, CA125, CA19.9, BHCG, con resultados en todos ellos dentro del rango de referencia.

Se cursó también estudio básico de la fase plasmática de la coagulación con valores de TP (%) 100, fibrinógeno 311 mg/dL y TTPA (ratio) 0,85.

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía abdominal (**diciembre 2012**) mostró la ausencia de alteraciones en hígado, vía biliar y sistema venoso. Esplenomegalia de 17,5 cm homogénea, sin lesiones focales. Por su parte la RM cervical-dorso-lumbar, puso en evidencia cambios degenerativos discales cervicales que no comprometían cordón medular. Hernia discal L3-4 posterolateral izquierda subligamentosa y migrada cranealmente, con compromiso de la raíz emergente de L3. Patrón parcheado de la médula ósea de los cuerpos vertebrales de esqueleto axial en relación a una reconversión de la médula ósea grasa en médula hematopoyética, de aspecto inespecífico, a valorar clínicamente procesos hematológicos (hematopoyesis extramedular, mieloma múltiple,...), metastásicos o enfermedades crónicas.

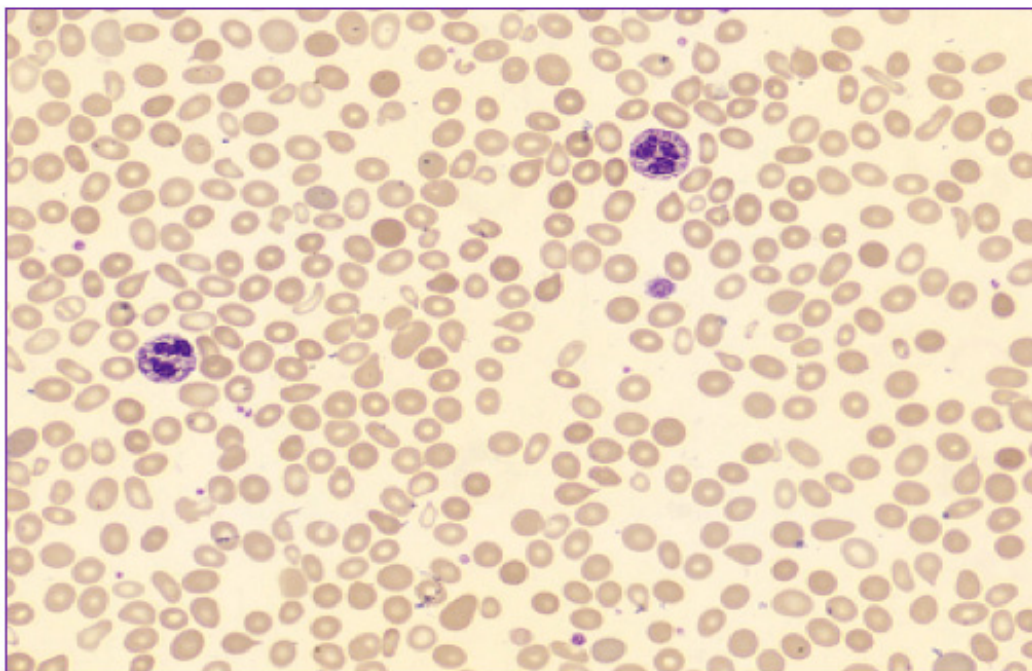
#### **Estudio de sangre periférica: primer hemograma + estudio de anemias (noviembre 2010)**

El hemograma mostró valores de anemia normocítica, normocrómica (hemoglobina de 10,2 g/dL, hematocrito 30,1 %, volumen corpuscular medio de 83,9fL y hemoglobina corpuscular media de 28,4 pg) y el estudio de anemias puso de manifiesto un valor absoluto de reticulocitos de  $75 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , haptoglobina 0,8 m g/dL, ferritina 191 ng/mL, folato sérico > 25,2 ng/mL, folato eritrocitario 1594 ng/mL, cobalamina 362 pg/mL, EPO 20,1 mU/mL. Conclusión: Patrón sugestivo de hemólisis. EPO adecuada al nivel de hemoglobina. La serie megacariocítica mostró un valor de  $374 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu\text{L}$  y la serie blanca leucocitos de  $6,4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , presentó una distribución del recuento diferencial con 70 % segmentados, 16 % linfocitos, 9 % monocitos, 4 % eosinófilos, 1 % basófilos. La revisión del frotis sanguíneo en aquel momento solamente destacó una serie roja con signos de ligera anisopoiquilocitosis con algún dacriocito, algún eliptocito, algún esferocito, y ligera policromasia.

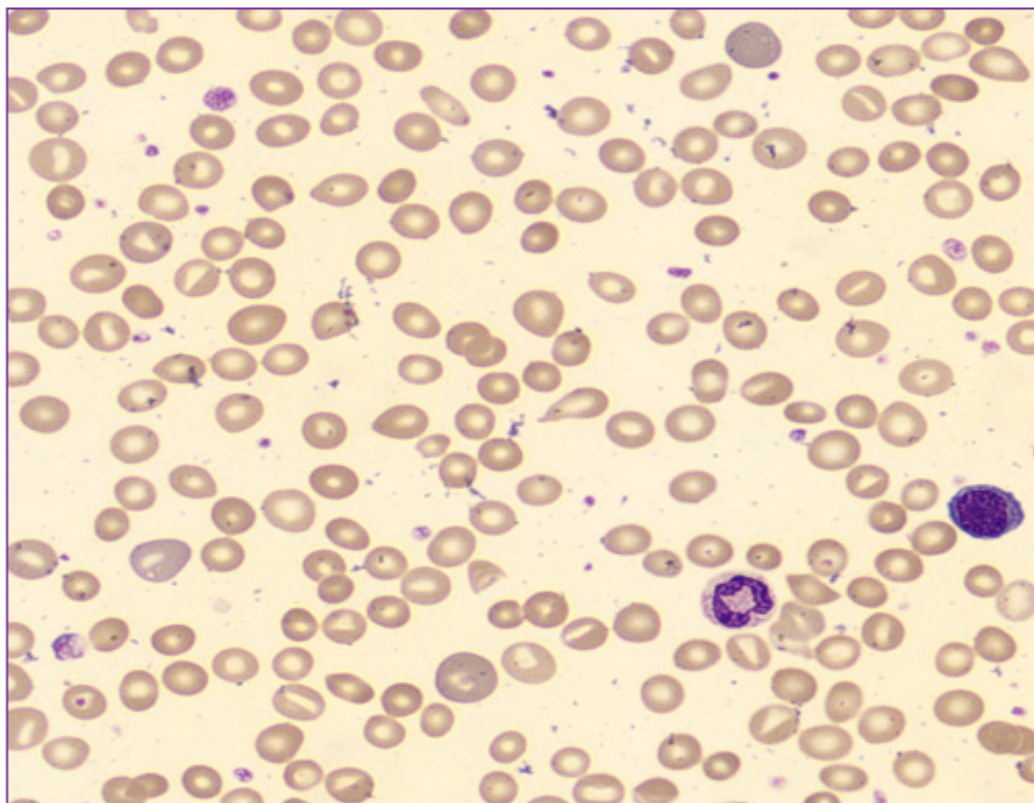
#### **Observación frotis sangre periférica: revisión morfológica (abril 2014)**

La observación de la morfología del frotis sanguíneo puso de manifiesto una serie eritrocitaria con signos diseritropoyéticos en la que destacaba una poiquilocitosis con dacriocitos, algún esquistocito, algún esferocito, policromasia y algún anillo de Cabot. La serie blanca, con granulación tóxica de neutrófilos polimorfonucleares, y las plaquetas, con anisocitosis y alguna plaqueta gigante fueron otros rasgos dismórficos de interés. (Figura 1a-1d).

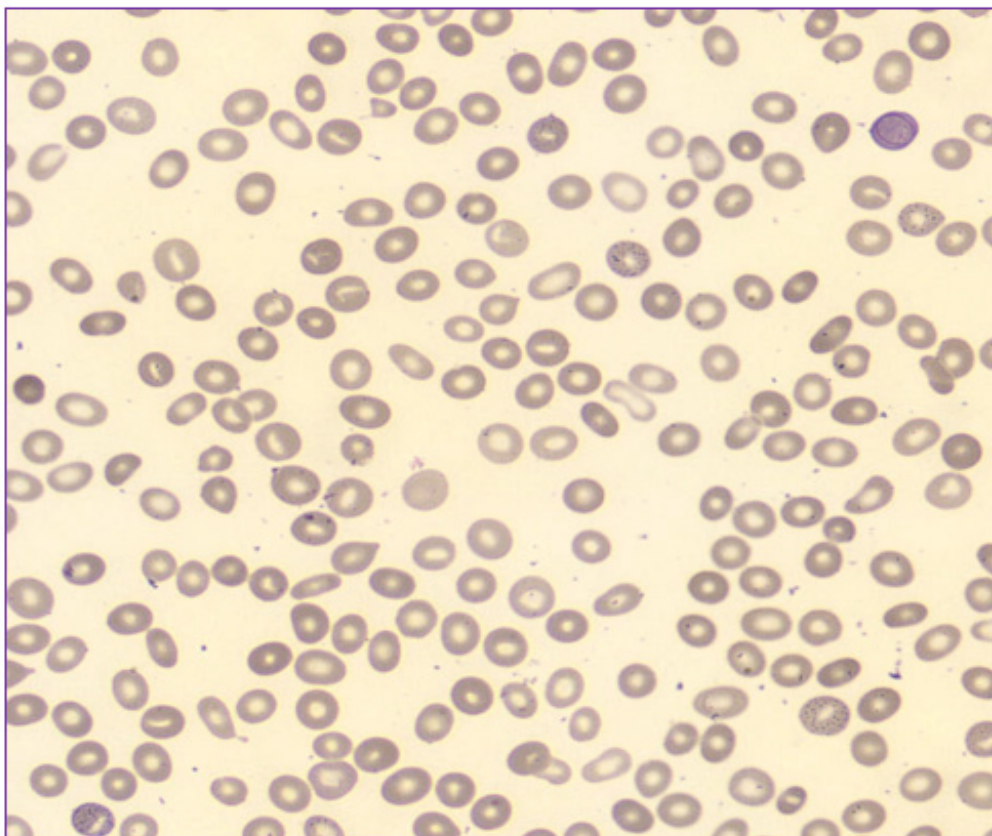
**Figuras 1a-1d:** Diversos campos de una extensión de sangre periférica teñida con May-Grünwald-Giemsa (x1000) en los que destaca el dominio de una poiquilocitosis con dacriocitos, algún anillo de Cabot, algún esquistocito, policromasia y la eventual presencia de algunos esferocitos.



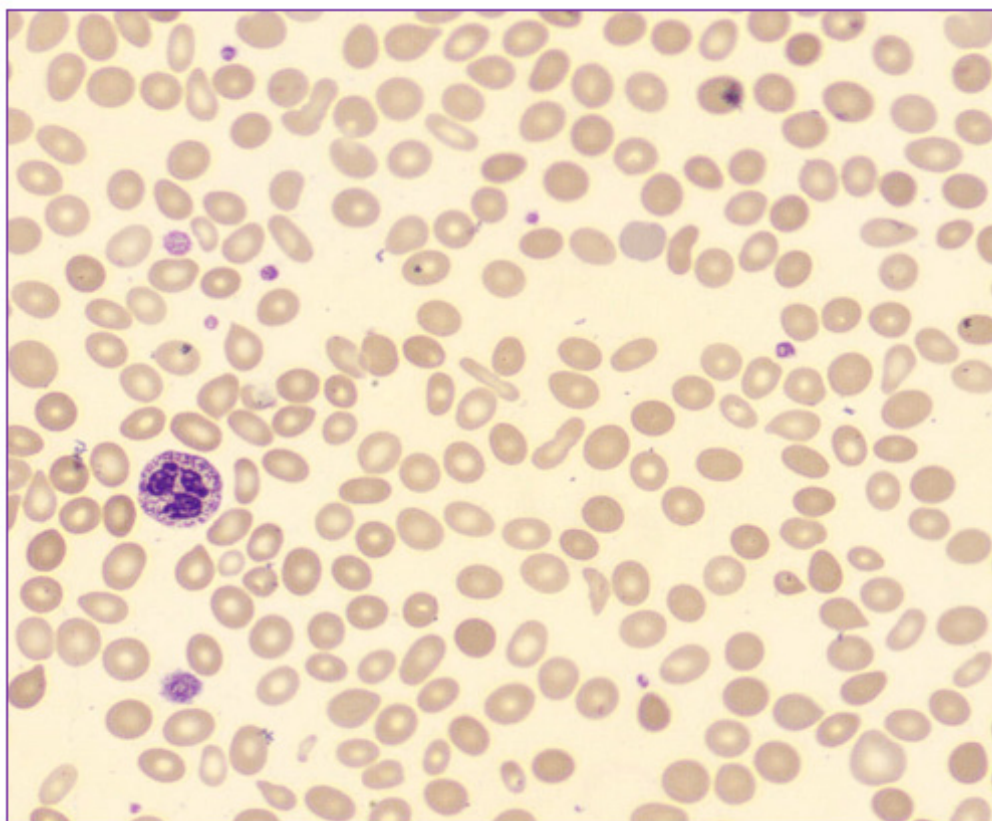
**Figura 1a:** Además de las características dismórficas de serie roja, se observa granulación tóxica de neutrófilos polimorfonucleares y anisotrombia con plaquetas grandes.



**Figura 1b:** Destacada poiquilocitosis con dacriocitos, policromasia y punteado basófilo.



**Figura 1c:** Se observa la eventual presencia de algún anillo de Cabot.



**Figura 1d:** Se observa también algún esferocito y algún esquistocito.

**Estudio inmunohematológico de sangre periférica inicial (noviembre 2010).**

El test de Coombs directo (CD) resultó ser negativo.

**Estudio de citometría de flujo de sangre periférica (noviembre 2012).**

Poblaciones linfocitarias normales. Sin evidencia de clona HPN

**Estudio de Autoinmunidad inicial (enero 2011).**

ANA's positivos con título 1/320, patrón homogéneo y anti-DNAs positivos. Los Anticuerpos anti-mitocondriales, anti-músculo liso, anti-células parietales, anti-células hepáticas / renales y anti-factor intrínseco, resultaron ser negativos.

**Índice de fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) (noviembre 2012) 44 (20-40)****Aspirado de médula ósea (abril 2014)**

Seco.

**Biopsia médula ósea (mayo 2014)**

Abundante celularidad, de distribución parcheada y con grasa medular conservada. La serie eritroide en proporción disminuida. La serie mieloide abundante y presente en todos los estadios madurativos. Se identificaron megacariocitos en número muy aumentado, con formación de grupos y marcados rasgos displásicos (predominio de elementos de gran tamaño y nucleo hiperlobulado). Presencia de fibrosis reticulínica grado II con dilatación de sinusoide. Mínima fibrosis colágena.

**Biología molecular en sangre periférica (mayo 2014)**

*Wild type* JAK2 y ausencia de mutaciones en el exón 9 de CARL.

**Tratamiento y evolución**

Tras el diagnóstico inicial de LES se inició tratamiento con hidroxicloroquina y prednisona 1 mg/kg/día, con pérdida de respuesta progresiva y mala tolerancia clínica. Realizó una segunda línea de tratamiento con ciclofosfamida en bolus y *epoethina theta*, con lo que obtuvo una estabilización de las cifras de hemoglobina (> 10,0 g/dL), pese a la persistencia de parámetros de hemólisis.

**Diagnóstico diferencial**

El caso que nos ocupa presenta varias entidades con una secuencia temporal, que facilita el abordaje de cada una de ellas de forma separada, para más adelante llegar a conclusiones y resolución.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) obedece a la aparición de autoanticuerpos contra antígenos de la membrana eritrocitaria. En el 50 % de los casos aparece espontáneamente, es decir sin causa aparente (AHA idiopática), mientras que en el resto lo hace en

el curso de una enfermedad de base (AHAi secundaria), como el caso presentado, en el que se llegó al diagnóstico de una enfermedad de base inmunológica como es el Lupus Eritematoso (LE). Dado que la AHAi puede aparecer mucho tiempo antes de que lo haga la enfermedad, no debe catalogarse como idiopática hasta que el seguimiento clínico del paciente permita llegar a esta conclusión. Su expresividad clínica es variable, y se halla relacionada con el mecanismo de la hemólisis que, a su vez, depende del tipo de autoanticuerpo (IgG, IgA, IgM), de su concentración en plasma (titulación) y de si posee o no capacidad para fijar el complemento.

Una de las características de los autoanticuerpos es que su actividad depende de la temperatura, por lo que pueden clasificarse en 3 grandes grupos: autoanticuerpos calientes, (con actividad exclusivamente hemolítica a 37°C), autoanticuerpos fríos o crioaglutininas (con capacidad aglutinante y hemolítica entre 0 y 20°C) y autoanticuerpos bifásicos (se fijan a la membrana eritrocitaria a baja temperatura y producen hemólisis a temperatura corporal), constituyendo la base para clasificar las AHAi (Figura 2).

La AHAi común constituye la forma de AHAi más frecuente ya que se observa, en el 75 % del total de los casos, y su incidencia estimada es de unos 10 casos por millón de personas. Presenta una predilección especial por el sexo femenino, por lo que suele observarse en mujeres de más de 40 años sin enfermedad de base demostrable en la mitad de los casos (AHAi idiopática), aunque puede existir cierta predisposición familiar a padecer enfermedades autoinmunes. La forma secundaria de AHAi aparece durante el curso evolutivo de enfermedades diversas, generalmente de base inmunitaria, o asociada con neoplasias.

<b>ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE COMÚN (anti-IgG "calientes")</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idiopática</li> <li>▪ Secundaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Síndromes linfoproliferativos</li> <li>✓ Conectivopatías</li> <li>✓ Enfermedades diversas (neoplasias, infecciones,...)</li> </ul>
<b>ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS (anti IgM "fríos" C3b)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idiopática</li> <li>▪ Secundaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Síndromes linfoproliferativos</li> <li>✓ Infecciones</li> <li>✓ <i>M.pneumoniae</i></li> <li>✓ Mononucleosis infecciosa</li> <li>✓ Otras</li> </ul>
<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA "AFRIGORE" (Anti IgG "bifásicos")</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Asociada a sífilis terciaria</li> <li>✓ Postinfecciosa (virus)</li> </ul>

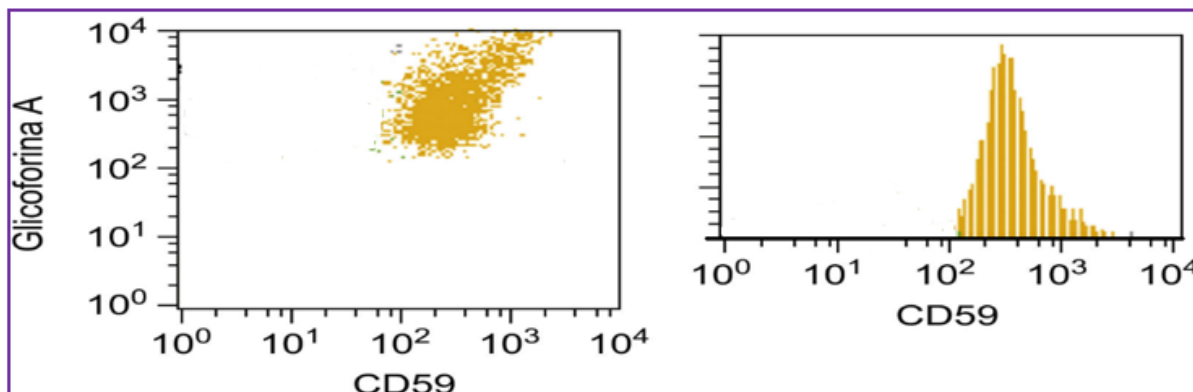
**Figura 2:** Clasificación de las AHAi según el tipo de autoanticuerpo.

La confirmación diagnóstica de AHAi exige siempre la realización de la PAD (prueba de la antiglobulina directa o test de CD), para demostrar la presencia de autoanticuerpos adheridos a la superficie eritrocitaria. Su positividad confirma la sensibilización de los eritrociti-

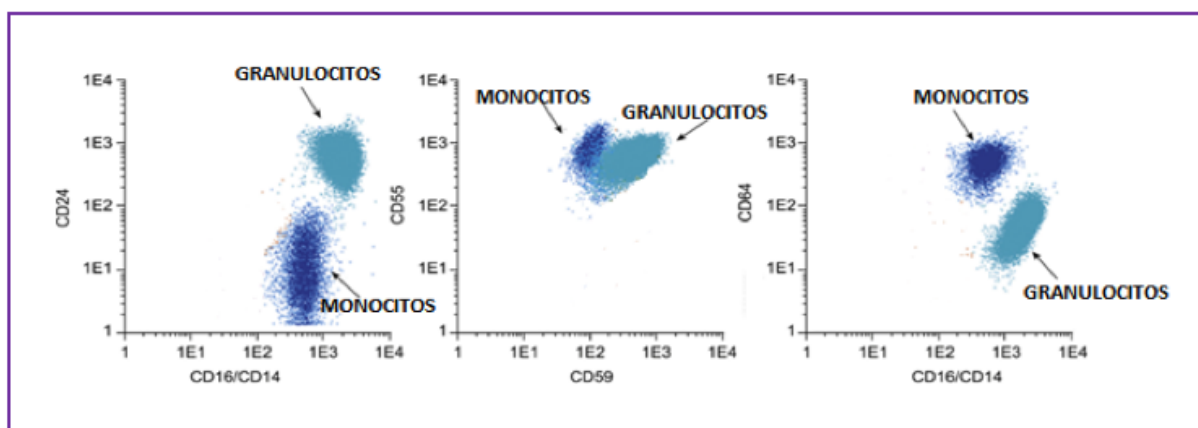
tos por el autoanticuerpo cuya naturaleza puede ser IgG, IgG+C3b o C3b. La positividad de la PAD es variable y depende de la concentración de moléculas IgG o de C3 adheridas a la superficie eritrocitaria. El método convencional empleando reactivos comerciales y procedimiento manual permite detectar entre 300 y 500 moléculas de IgG, por lo que si existen entre 100 y 200 moléculas (suficientes para producir hemólisis), el resultado de la prueba puede ser dudoso, positivo débil o claramente negativo. También existe el efecto prozona cuando, por el contrario, la concentración es muy elevada. El déficit de C3b por consumo también puede falsear el resultado del test. Por ello, aunque en general la ausencia de aglutinación debe ser considerada como ausencia de autoanticuerpo, es posible que se halle a una concentración inferior al límite de detección de la prueba, por ejemplo. Así, mientras que en la AHAI, clínica y hematológicamente bien definida, la PAD es positiva en más del 95 % de casos, existe entre 1 y 5 % de casos en los que resulta negativa. En estos casos, hay que extremar todos los procedimientos diagnósticos a nuestro alcance y, en último término considerar la existencia de AHAI CD negativa. La apreciación de respuesta a la administración de pequeñas dosis de cortisona puede resultar aquí especialmente útil para realizar el diagnóstico. En pacientes, con anemia hemolítica y PAD negativa debe descartarse la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una hemopatía adquirida, poco frecuente, consecuencia de la expansión clonal no maligna de células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen PIG-A. Como consecuencia de la misma, las células afectas son deficientes en una serie de glucoproteínas que se anclan a la membrana a través del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI). Estas glucoproteínas son reguladoras fisiológicas de la actividad lítica del complemento y su déficit provoca la existencia de hemólisis intravascular crónica, característica de la HPN. Aunque los signos y síntomas que pueden llevar a la sospecha de la entidad son muy diversos, el diagnóstico diferencial para descartar la enfermedad debería ser realizado en pacientes con AHAI y PAD negativa, en pacientes con citopenias idiopáticas, en anemias aplásicas o SMD, solo por citar algunos ejemplos. Las pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de HPN pueden ser directas o indirectas, aunque hoy en día la prueba directa que demuestra el déficit parcial o total de GPI en las células sanguíneas por citometría de flujo es el método de elección, en el que se refleja como el déficit de GPI no permite el anclaje a membrana de una serie de proteínas, todas ellas conformadas por antígenos de gran poder de resolución para las diferentes células sanguíneas: CD14 (monocitos), CD55 (monocitos y neutrófilos), CD24 (neutrófilos) y CD59 (eritrocitos). El porcentaje de células sanguíneas deficitarias en GPI respecto al total de células sanguíneas se denomina clona HPN, que en el caso expuesto de nuestro paciente no hubo evidencia de su presencia (Figura 3a i 3b).

En el estudio en hematíes (Figura 3a), la expresión de glucoforina A identifica al conjunto de hematíes y la intensidad de expresión de la molécula CD59 permite separar en más de un 99 % los hematíes normales o tipo I (amarillo), no detectándose hematíes con déficit parcial ni hematíes con déficit total. En el estudio en leucocitos (Figura 3b), las flechas indican la posición que ocupan los neutrófilos (celeste) y los monocitos (azul) sanos de

este paciente. No se detectó ninguna clona con una menor intensidad de expresión de las moléculas CD16 y CD24 (neutrófilos), CD14 (monocitos) y CD59 y CD55 en ambas poblaciones. El antígeno CD64, que no se ancla a la superficie a través de la GPI, tiene la misma intensidad de expresión en células de HPN+ y las células de HPN-.



**Figura 3a:** Estudio de la HPN por citometría de flujo en eritrocitos. Antígenos estudiados: glicoforina A y CD59.



**Figura 3b:** Estudio de la HPN por citometría de flujo en leucocitos. Antígenos estudiados: CD16, CD24 en granulocitos y CD14 en monocitos. CD55y CD59 en granulocitos y monocitos.

## Patogenia del LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica de etiología desconocida, con afectación multiorgánica. Las alteraciones hematológicas son frecuentes en el LES. Así, La alteración hematológica más frecuente en el LES es la anemia, ocurre en el 50 a 80 % de los pacientes con enfermedad activa y habitualmente se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad, siendo un signo de valor pronóstico.

Independientemente de la causa que puede inducir a la aparición de un proceso autoinmune, éste parece ser consecuencia de una desviación de la tolerancia inmunológica o la pérdida de la capacidad supresora de los linfocitos T para regular la respuesta inmune. El desarrollo de un proceso autoinmune como el LES, podría venir desencadenado por un



trastorno de la inmunoregulación por alteración funcional de los linfocitos T CD8+ o de la subpoblación T CD45R+, o por cualquier otro mecanismo relacionado con la actividad de estas subpoblaciones linfocitarias. Junto con el trastorno inmunoregulador, también es posible la aparición de autoanticuerpos sin necesidad de que respondan a un antígeno determinado (anticuerpos antígeno-independientes). Así sucede en los casos de activación policlonal de linfocitos B acompañada de intensa síntesis de inmunoglobulinas con actividad de autoanticuerpos.

### Patogenia de la fibrosis medular

La presencia de varios grados de fibrosis en médula ósea (MO) de pacientes con anemia, síntomas constitucionales y manifestaciones clínicas relacionadas con hematopoyesis extramedular debe hacer sospechar de una neoplasia mieloproliferativa subyacente, concretamente de la mielofibrosis idiopática primaria (MFP), donde las *stem cell* de médula ósea adquieren un defecto en la producción descontrolada de células sanguíneas de estirpe mieloide. La MFP es un subtipo de neoplasia mieloproliferativa que afecta principalmente a la población adulta. El ratio de incidencia estimado de la enfermedad se sitúa en 0,5-1,0 por cada 100,000 individuos/año. La MFP se puede presentar en el estadio prefibrótico o fibrótico, aunque el diagnóstico suele tener lugar durante el estadio fibrótico. Atendiendo a los criterios diagnósticos de la OMS de 2008 para su diagnóstico (Figura 4), deben cumplirse todos los criterios mayores (proliferación y presencia de atipias en megacariocitos y la proliferación con o sin fibrosis reticulínica o colágena, no cumplir criterios OMS para PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide y demostrar la presencia de la mutación V617F de JAK2, la más prevalente, u otra mutación como la del gen CALR o la del gen MPL) y alguno de los criterios menores como leucoeritroblastosis, hematopoyesis extramedular, anemia, esplenomegalia, niveles séricos elevados de LDH o síntomas constitucionales. Seguramente su diagnóstico no es siempre directo ya que muchas de las características clínicas y patológicas no son específicas.

Por su parte la mielofibrosis autoinmune es una entidad clinicopatológica distinta, en la que se reconocen mecanismos inmunopatogénicos, y que pueden ocurrir de forma aislada o en asociación con enfermedades autoinmunes, sobretodo asociada al LE, y/o enfermedades órgano específicas, aunque se trata de una entidad raramente observada en los desórdenes autoinmunes. Como consecuencia a la misma aparecerán citopenias progresivas debido a la fibrosis medular. Se caracteriza por un patrón clinicopatológico que incluye médula ósea, sangre periférica y serologías. Debe realizarse un diagnóstico diferencial entre otros desórdenes que puedan causar mielofibrosis, como la MFP que, como ya se ha comentado, es enfermedad neoplásica de tipo mieloproliferativo. En cuanto a su patogénesis, aunque aún no se entiende del todo, parece que la activación y proliferación de fibroblastos medulares en respuesta a las citoquinas liberadas por megacariocitos y plaquetas, podría producir exceso de reticulina y/o colágeno que de forma progresiva anularía el compartimento medular produciendo citopenias periféricas. Además la fibro-

sis colágena (más intensa en la MFP), a diferencia de la fibrosis reticulínica, se asocia con osteoesclerosis medular, leucoeritroblastosis periférica, poiquilocitosis con dacriocitos y esplenomegalia.

<b>CRITERIOS MAYORES (deben cumplirse todos)</b>
1.- Proliferación y atipia de megacariocitos *, acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena. En ausencia de fibrosis de reticulina, los cambios en los megacariocitos deben acompañarse de un aumento de celularidad en MO a expensas de proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2.- No cumplir criterios de la WHO para PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3.- Demostración de JAK2 V617F u otro marcador clonal. En ausencia de marcadores clonales, no presencia de fibrosis secundaria a otra causa (infección, enfermedades inflamatorias, metástasis, etc).
<b>CRITERIOS MENORES (deben cumplirse al menos dos de ellos)</b>
1.- Leucoeritroblastosis.
2.- Aumento de LDH sérica.
3.- Anemia.
4.- Esplenomegalia palpable.

**Figura 4:** Criterios diagnósticos Mielofibrosis Primaria (OMS 2008).

## BIBLIOGRAFIA

**Bass, R.D., Pullarkat, V., Feinstein, D.I., Kaul, A., Winberg, C.D., Brynes, R.K.** Pathology of autoimmune myelofibrosis. A report of three cases and a review of the literature. *AmJ Clin Pathol.* 2001;116:211-216

**Frieri, M; Stampfl, H** (January 2016). "Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature." . *Autoimmunity reviews.* 15 (1): 16–21.

**Gehrs BC, Friedberg RC** (April 2002). "Autoimmune hemolytic anemia" . *Am. J. Hematol.* 69 (4): 258–71

**Jager U, Lechner K.** Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier Saunders; 2013: chap 44.

**Merino A.** Anemias hemolíticas. *Manual de Citología de Sangre Periférica.* Grupo Acción Médica, S.A. 2005; 115-228.

**Pullarkat, V., Bass, R.D., Gong, J.Z., Feinstein, D.I., Brynes, R.K.** Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. *Am J Hematol.* 2003;72:8–12.

**Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons J.L.** Anemias hemolíticas adquiridas. *Hematología Clínica,* 5ª ed. Elsevier 2007;187-220.

**Tefferi, Ayalew (2014).** "Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *American Journal of Hematology.* 89 (9): 915–925.

**Tefferi, A; Lasho, T L; Finke, C M; Knudson, R A; Ketterling, R; Hanson, C H; Maffioli, M; Caramazza, D; Passamonti, F; Pardanani, A (2014).** "CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons". *Leukemia.* 28 (7): 1472–1477.

**Woessner S, Florensa L.** Síndromes mieloproliferativos crónicos. *La Citología óptica en el Diagnóstico Hematológico.* Madrid: Acción Médica, S.A y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia 2000; 375-422.

---

## COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M<sup>a</sup> José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Cristian Morales, Javier Nieto, M<sup>a</sup> Elena Redin, Maite Serrando, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi , R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4015-6 – Diciembre 2017 (recibido para publicación Junio 2017).

## RESOLUCIÓN DEL CASO

En esta presentación se describe el caso de un paciente derivado desde atención primaria para el estudio de una anemia normocítica-normocrómica, que tras objetivarse características hemolíticas, que sugerían una AHAI, se diagnosticó de un LES subyacente, y que durante su seguimiento, se confirmó de forma concomitante la presencia también de mielofibrosis.

Su interés reside en la coincidencia poco frecuente de dos entidades hematológicas de estirpe mieloide, en el contexto de una patología autoinmune, así como en la discusión sobre su posible relación patogénica.

Las alteraciones hematológicas como anemia, hemolisis autoinmune, anemia aplásica leucopenia y trombopenia son entidades observadas con cierta frecuencia en el curso de un LES. En cambio, la mielofibrosis se observa raramente en los desórdenes autoinmunes y la mayoría de los casos se han asociado a un LES establecido.

Frente a una fibrosis medular en un paciente con anemia, síntomas constitucionales y manifestaciones clínicas relacionadas con hematopoyesis extramedular, debe descartarse una neoplasia mieloproliferativa subyacente como la MFP. Como posibles mecanismos patogénicos, se han apuntado en primer lugar que se trate de una manifestación de una proliferación de una célula madre pluripotente, de una proliferación de una línea celular bajo un estímulo leucemógeno o bien una asociación casual. El diagnóstico de mielofibrosis idiopática se realiza por exclusión de otras enfermedades clonales o no clonales que pueden asociarse con fibrosis medular.

Por su parte la mielofibrosis (MF) en desórdenes autoinmunes como el LES es referida como mielofibrosis autoinmune, que resulta en citopenias crónicas aisladas o combinadas. Presenta un patrón clínico patológico que incluye fibrosis reticulínica y/o colágena, de la misma manera que grados variables de celularidad en la MO (desde hipocelularidad a hipercelularidad); presencia de citopenias periféricas con dacriocitos, poiquilocitosis y leucoeritroblastosis; agregados linfoides en MO; y presencia de autoanticuerpos.

En la forma inicial de presentación del paciente comentado, el estudio de autoinmunidad confirmó la presencia de unos ANA's positivos, pero no se objetivaron signos o síntomas a favor de una MF. Se llegó al diagnóstico de una MF de origen autoinmune por falta de hallazgos característicos de mielofibrosis primaria.

Debido a las circunstancias, el paciente no fue sometido a un trasplante alogénico, exhibiendo una mejora hematológica espontánea durante 4 años. Sobre la base de la presentación clínica, no fue posible determinar la relación temporal entre LES y MF, pero se pudo especular que la MF asociada empeoró y mejoró en el LES de forma simultánea en que lo hizo la anemia, tras tratamiento con esteroides, lo que evidencia una causa

autoinmune. En nuestro caso, la MO del paciente no mejoró sustancialmente tras corticoterapia, seguramente debido a que el grado de fibrosis es una medición aproximada y su resolución en MO puede llevar años. Es posible que se observe una mejora en MO en futuros exámenes. Como se ha demostrado en este caso clínico es imperativo considerar la MF como una presentación posible en el LES, y que el LES sea considerado en el diagnóstico diferencial de MF. La anemia en estos casos puede ser el único signo visible inicialmente.

## Recordar que:

1. En las AHAI junto con el trastorno inmunorregulador es posible la aparición de autoanticuerpos sin necesidad que respondan a un antígeno determinado (anticuerpos antígeno-independiente) como sucede en el LE.
  2. Mientras que en la AHAI, clínica y hematológicamente bien definida, la PAD es positiva en más del 95 % de casos, existe entre 1 y 5 % de casos en los que resulta negativa. En estos casos, hay que extremar todos los procedimientos diagnósticos y, en último término considerar la existencia de AHAI CD negativa.
  3. En pacientes con anemia hemolítica y PAD negativa, en pacientes con citopenias idiopáticas, en anemias aplásicas o SMD debe descartarse la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
  4. Las alteraciones hematológicas como anemia, hemolisis autoinmune, anemia aplásica leucopenia y trombopenia son entidades observadas con cierta frecuencia en el curso de un LES, enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica de etiología desconocida, con afectación multiorgánica.
  5. La MFP se observa raramente en desórdenes autoinmunes como el LES y es referida como mielofibrosis autoinmune que resulta en citopenias crónicas aisladas o combinadas. Debe realizarse un diagnóstico diferencial entre otros desórdenes que puedan causar mielofibrosis, como la MFP, una enfermedad neoplásica de tipo mieloproliferativo.
  6. En la MFP la morfología eritrocitaria periférica se caracteriza por el dominio de una poiquilocitosis con eritrocitos en forma de lágrima, aunque puede pasar desapercibida en los periodos incipientes que suelen coincidir con un bazo conservado.
-